

As Trombofilias Hereditárias na Grávida: do Risco Trombótico ao Sucesso da Gravidez



Hereditary Thrombophilia and Pregnancy: Thrombotic Risk and Pregnancy Outcome

Ana Glória FONSECA

Acta Med Port 2012 Nov-Dec;25(6):433-441

RESUMO

A doença tromboembólica e as complicações obstétricas relacionadas com isquémia da placenta são actualmente as principais causas de mortalidade e morbilidade maternas. As trombofilias foram implicadas na sua etiologia, variando a magnitude do risco em função do tipo de trombofilia. Sendo a evidência ainda pouco clara e controversa, as questões sobre a abordagem clínica da grávida com trombofilia colocam-se diariamente. Neste sentido, pretende-se rever, tendo em conta os consensos e controvérsias, o impacto das trombofilias hereditárias no risco trombótico e no sucesso da gravidez, desde a perspectiva diagnóstica à abordagem preventiva e terapêutica, incluindo o papel da farmacopeia antitrombótica disponível.

ABSTRACT

Thromboembolic disease and obstetric complications related to ischemia of the placenta are currently the major causes of maternal mortality and morbidity. Thrombophilia been implicated in their aetiology and the magnitude of the risk depends on the type of thrombophilia. As the evidence is still unclear and controversial, questions about the clinical management of pregnant women with thrombophilia are a daily issue. We aim to review, bearing in mind the consensus and controversies, the impact of inherited thrombophilia in the risk of thrombosis related to pregnancy and of obstetric complications. Moreover, the diagnostic, preventive and therapeutic approach during pregnancy and puerperium, including the role of antithrombotic pharmacopoeia available, will be discussed.

INTRODUÇÃO

A doença tromboembólica venosa e as complicações obstétricas resultantes do tromboembolismo placentário são as principais causas de mortalidade e morbilidade maternas. A gravidez induz um estado fisiológico de hipercoagulabilidade e hipofibrinólise, que, protege a mulher grávida da hemorragia associada ao parto, mas que pode contribuir para a doença tromboembólica e para a insuficiência vasculo-placentária.¹ A isso acrescem as trombofilias, que aumentam de forma variável o risco de trombose venosa e de complicações obstétricas.^{2,3} (Tabela 1)

As trombofilias hereditárias clinicamente relevantes (prevalência total $\geq 10\%$) são a deficiência em proteínas inibidoras da coagulação (antitrombina, proteína C e proteína S), a mutação factor V de Leiden, a mutação G20210A do gene de protrombina, a hiper-homocisteinemia por mutação C677T da MTHFR em homozigotia.⁴⁻⁶ A síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAAF), associado a trombose venosa e/ou arterial e complicações obstétricas, é uma trombofilia adquirida.^{6,7}

Trombofilias hereditárias na gravidez e risco trombótico

A gravidez é factor de risco independente para doença tromboembólica. O risco de trombose em mulheres grávidas é 5 a 6 maior que em mulheres não grávidas (0,6 a 1,3 episódios por 1000 partos), sendo risco mais elevado após o parto.^{8,9} A trombose venosa profunda, mais frequente durante a gravidez, corresponde a 75% dos casos de tromboembolismo venoso associados à gravidez e a embo-

lia pulmonar, mais frequente após o parto, a 20% dos casos.¹⁰ No entanto, existem outros factores que aumentam a probabilidade de trombose relacionada com a gravidez: os antecedentes de trombose venosa, a existência de trombofilia, a idade materna, a obesidade, a paridade, o parto por cesariana, a imobilização e outros.¹¹⁻¹³ (Tabela 2).

O principal factor de risco é a história pessoal de trombose venosa. Cerca de 15 - 25% dos episódios trombóticos são recorrentes. Durante a gravidez, a taxa de recorrência de trombose é 3 a 4 vezes mais elevada do que fora gravidez (RR 3.5; IC 95% 1,6 - 7,8).¹⁴

A trombofilia é o segundo factor de risco mais importante. Em cerca de 20 a 50% das gestações complicadas por trombose é identificada uma trombofilia.¹³ As trombofilias hereditárias, à excepção da mutação C677T MTHFR em homozigotia, aumentam o risco de trombose venosa de forma estatisticamente significativa.³ As mulheres portadoras da mutação Factor V Leiden em homozigotia, da mutação G20210A em homozigotia, da dupla heterozigotia Factor V Leiden e mutação G20210A do gene da protrombina, e da deficiência em antitrombina são aquelas em que o risco de trombose venosa é mais elevado.^{15,16} (Tabela 3)

a) Trombofilias hereditárias e prevenção da trombose venosa associada à gravidez

A prevenção do tromboembolismo venoso durante a gravidez em mulheres com trombofilia ainda não está bem definida. A maioria das recomendações, incluindo as do ACCP (American College of Chest Physicians), ACOG

Tabela 1 - Associação entre as trombofilias hereditárias e as complicações obstétricas

	Meta-análise	Trombose	Perda fetal recorrente	Morte fetal <i>in utero</i>	Pré-eclâmpsia	Restrição de crescimento fetal	Hematoma retroplacentário
FV Leiden (+/-)	Robertson, et al. ³ Rey, et al. ²	8,3 (5,4 -12,7) -	1,9 (1,0 -3,6) 2,0 (1,1 -3,6)	2,1 (1,1 -3,9) 3,3 (1,8 -5,8)	2,2 (1,5 -3,3) -	2,7 (0,6 -12,1) -	4,7 (1,1 -19,6) -
FV Leiden (+/+)	Robertson, et al. ³	34,4 (9,8 -120)	-	2,0 (0,4 -9,7)	1,9 (0,4 -7,9)	4,6 (0,2 -115,7)	8,4 (0,4 -171)
FII G20210A (+/-)	Robertson, et al. ³ Rey, et al. ²	6,8 (2,5 -18,8) -	2,7 (1,4 -5,3) 2,1 (1,3 -5,5)	2,7 (1,3 -5,5) 2,3 (1,1 -4,9)	2,5 (1,5 -4,2) -	2,9 (0,6 -13,7) -	7,7 (3,0 -19,8) -
FII G20210A (+/+)	Robertson, et al. ³	26,4 (1,2 -559)	-	-	-	-	-
Deficiência em antitrombina	Robertson, et al. ³ Rey, et al. ²	4,7 (1,3 -17) -	- 0,9 (0,2 -4,5)	7,6 (0,3 -196) -	3,9 (0,2 -97) -	- -	1,1 (0,1 -18) -
Deficiência em proteína C	Robertson, et al. ³ Rey, et al. ²	4,8 (2,2 -10,6) -	- 1,6 (0,2 -10,5)	3,1 (0,2 -38,5) -	5,2 (0,2 -102) -	- -	5,9 (0,2 -152) -
Deficiência em proteína S	Robertson, et al. ³ Rey, et al. ²	3,2 (1,5 -6,9) -	- 14,7 (1,0 -218)	20,1 (3,7 -109) -	2,8 (0,8 -10,6) -	- -	2,1 (0,5 -9,3) -

(OR, IC 95%) [FV Leiden: Factor V Leiden; FII G20210A: mutação G20210A do gene da protrombina; (+/-): em heterozigotia; (+/+): em homozigotia]

(American College of Obstetricians and Gynecologists) e RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists), é de baixo nível de evidência.¹⁷⁻¹⁹ Estas recomendações enfatizam a importância da avaliação do risco individual e da preferência da mulher.

A trombopprofilaxia durante 4 a 6 semanas após o parto em mulheres portadoras de trombofilia com ou sem antecedentes pessoais de trombose venosa é consensual.

No entanto, durante a gravidez, ainda que a instituição de uma prevenção com heparina de baixo peso molecular (HBPM) possa ser preconizada, o momento de a iniciar é ainda mal definido. A avaliação do risco individual de trombose em detrimento de uma prevenção farmacológica sistemática é salientada. Nesta avaliação devem ser considerados os antecedentes pessoais de trombose venosa (incluindo gravidez, características e existência de sequelas) e o tipo de trombofilia.^{17,20}

Em geral, a deficiência em antitrombina é considerada a trombofilia de risco mais elevado. Depois, por ordem decrescente de risco, consideram-se as mutações factor V Leiden e G20210A do gene da protrombina em homozigotia, e ambas presentes simultaneamente em heterozigotia. O risco de trombose pré-natal é considerado baixo nas grávidas portadoras da mutação factor V de Leiden em heterozigotia ou da mutação G20210A do gene da protrombina em heterozigotia.

Adicionalmente é importante considerar a história familiar de trombose venosa associada à gravidez, a idade materna, a obesidade, a paridade, a imobilização durante a gravidez, a gravidez gemelar, uma vez que estes factores modificam o risco na grávida com trombofilia.²⁰ O risco está

também significativamente aumentado na reprodução medicamente assistida.^{11,21} Conard et al propõem uma abordagem prática que, observando as recomendações do ACCP, reforça o impacto clínico das trombofilias, a história pessoal de trombose e os outros factores que, se associados, aumentam o risco individual.²⁰ (Tabela 4)

A avaliação do risco individual é complexa. É subjectiva e é necessário considerar factores clínicos, biológicos e genéticos. A decisão nem sempre é óbvia. Por isso, uma abordagem multidisciplinar que inclua a participação da doente é desejável. Os scores para a avaliação de risco individual, facilitando a quantificação do mesmo, poderão estar clinicamente disponíveis no futuro próximo.²²⁻²⁴

b) Trombofilias hereditária e tratamento da trombose venosa associada à gravidez

O tratamento de um episódio agudo de trombose venosa na grávida inclui a heparina não fracionada (HNF) e/ou a heparina de baixo peso molecular (HBPM). O tratamento é continuado durante toda a gravidez e até pelo menos seis semanas após o parto (duração mínima de três meses de tratamento).^{17,20,25}

Em geral, as trombofilias hereditárias não modificam o tratamento na fase aguda. No entanto, o seu papel na determinação da duração do tratamento anticoagulante para além dos três meses é pouco conhecido. A recorrência do tromboembolismo venoso parece ser sobretudo determinada pelas circunstâncias clínicas do primeiro episódio (características do primeiro episódio, a idade da doente e a existência de um factor desencadeante).²⁶ Os trombofilias mais frequentes, mutação do factor V Leiden em hetero-

zigotia ou mutação G20210A do gene da protrombina em heterozigotia, não parecem ser importantes no risco de recorrência.²⁷ Estima-se que o risco esteja aumentado no caso de trombofilias múltiplas, como as formas homozigotas destas mutações e a dupla heterozigotia. No entanto, isso não foi confirmado num estudo caso controlo recente em famílias portadoras destas mutações.²⁸ As deficiências constitucionais em antitrombina, proteína C e proteína S são mais raros e, nos portadores destas trombofilias, o ris-

co de trombose recorrente é considerado o mais elevado. Neles, a manutenção do tratamento anticoagulante deve ser considerada, especialmente em doentes com história familiar documentada de tromboembolismo venoso em familiares de primeiro grau. Em portadores de deficiência em antitrombina, a trombofilia constitucional mais grave, o tratamento anticoagulante indefinidamente é o mais frequentemente recomendado.^{29,30}

Tabela 2 - Factores de risco de doença tromboembólica venosa associada à gravidez

Factor de risco	OR (IC 95%)	Referência
Antecedentes de trombose	24,8 (17,1 - 36)	James, et al. ¹³
Trombofilia	51,8 (38,7 - 69,2)	James, et al. ¹³
Síndrome dos anticorpos antifosfolípidos	15,8 (10,9 - 22,8)	James, et al. ¹³
Obesidade	4,4 (3,4 - 5,7)	James, et al. ¹³
Idade materna > 35	1,4 (1,2 - 1,8)	James, et al. ¹³
Reprodução medicamente assistida pré-natal	4,4 (2,6 - 7,5)	Jacobsen, et al. ¹¹
Reprodução medicamente assistida pos-natal	2,2 (1,1 - 4,3)	Jacobsen, et al. ¹¹
Diabetes gestacional	4,0 (2,0 - 8,9)	Jacobsen, et al. ¹¹
Multiparidade (≥3)	1,9 (1,2 - 3,0)	Jacobsen, et al. ¹¹
Gestação múltipla	1,6 (1,2 - 2,1) 2,7 (1,6 - 4,5)	James, et al. ¹³ Jacobsen, et al. ¹¹
Parto por cesariana	2,1 (1,8 - 2,4)	James, et al. ¹³
Parto por cesariana de urgência	2,7 (1,8 - 4,0) 4,0 (3,0 - 5,3)	Jacobsen, et al. ¹¹ Jacobsen, et al. ¹¹
Pré-eclâmpsia	0,9 (0,7 - 1,0) 3,8 (2,8 - 5,1)	James, et al. ¹³ Jacobsen, et al. ¹¹
Hemorragia pré-parto	2,3 (1,8 - 2,8)	James, et al. ¹³
Hemorragia pós-parto	1,3 (1,1 - 1,6)	James, et al. ¹³
Placenta prévia	3,6 (1,6 - 8,2)	Jacobsen, et al. ¹¹
Hematoma retroplacentário	2,5 (1,4 - 4,6)	Jacobsen, et al. ¹¹

Tabela 3 - Risco de doença tromboembólica venosa associada à gravidez na ausência de trombopprofilaxia em função da prevalência de cada trombofilia^{15,16}

População geral	< 1TV por 1000 gestações
FV Leiden (heterozigotia)	1TV por 500 gestações
FII G20210A (heterozigotia)	1TV por 200 gestações
Dupla heterozigotia FV Leiden/ FII G20210A	4,6TV por 100 gestações
Deficiência em proteína C	1TV por 113 gestações
Deficiência em antitrombina	1TV por 2,8 gestações

[FV Leiden: Factor V Leiden; FII G20210A: mutação G20210A do gene da protrombina; TV: trombose venosa]

Trombofilias hereditárias na gravidez e complicações obstétricas

As complicações obstétricas por insuficiência placentária ocorrem em mais de 10% das gestações, frequentemente com consequências penosas a nível feto-materno e

familiar. Na sua patogénese existem alterações hemostáticas e mecanismos inflamatórios que condicionam lesão vascular endotelial e induzem isquémia e insuficiência placentária.³¹⁻³³ As trombofilias podem potenciar e modificar a hipercoagulabilidade da gravidez e induzir um efeito infla-

Tabela 4 - Recomendações sobre a prevenção de trombose venosa associada à gravidez na presença de trombofilia laboratorial de acordo com a) ACCP (American College of Chest Physicians);¹⁷; b) Hospital l'Hotel Dieu (Paris);²⁰ c) ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)¹⁸

	Pré-parto	Pós-parto
SEM ANTECEDENTES DE TROMBOSE VENOSA		
Deficiência em antitrombina	a. Dose profiláctica b. HBPM 4000 - 6000U x 1 / dia durante toda a gravidez c. Dose profiláctica	a. Dose profiláctica b. HBPM 6 semanas c. Anticoagulação terapêutica
FVL ou FII 20210A em homozigotia ou FVL+ FII 20210A ou deficiência em proteína C	a. Vigilância clínica ou dose profiláctica b. HBPM 4000 - 5000U x 1 / dia durante o 3º trimestre* c. Dose profiláctica (excluindo deficiência em proteína C)	a. Dose profiláctica b. HBPM 4 - 6 semanas c. Anticoagulação terapêutica
FVL ou FII 20210A em heterozigotia ou deficiência em proteína S	a. Vigilância clínica ou dose profiláctica b. Vigilância clínica* c. Vigilância clínica ou dose profiláctica (inclui também deficiência em proteína C)	a. Dose profiláctica b. HBPM 4 - 6 semanas c. Vigilância clínica ou dose profiláctica
UM EPISÓDIO ANTERIOR DE TROMBOSE VENOSA		
Deficiência em antitrombina	a. Dose profiláctica ou dose intermédia b. HBPM 4000 - 6000U x 2 / dia durante toda a gravidez c. Dose profiláctica ou dose intermédia ou dose ajustada ao peso	a. Dose profiláctica b. HBPM ≥ 6 semanas c. Dose intermédia ou dose ajustada ao peso 6 semanas
FVL ou FII 20210A em homozigotia ou FVL+ FII 20210A ou presença persistente de anticorpos antifosfolípidos	a. Dose profiláctica ou dose intermédia ou vigilância clínica b. HBPM 4000 - 5000U x 1 / dia durante pelo menos o 2º e 3º trimestres, ou preferencialmente toda a gravidez* c. Dose profiláctica ou dose intermédia ou dose ajustada ao peso	a. Dose profiláctica b. HBPM ≥ 6 semanas c. Dose intermédia ou dose ajustada ao peso 6 semanas
Deficiência em proteína C	a. Dose profiláctica ou dose intermédia ou vigilância clínica b. HBPM 4000 - 5000U x 1 / dia durante pelo menos o 2º e 3º trimestres, ou preferencialmente toda a gravidez* c. Dose profiláctica ou dose intermédia ou vigilância clínica	a. Dose profiláctica b. HBPM ≥ 6 semanas c. Dose intermédia
FVL ou FII 20210A em heterozigotia ou deficiência em proteína S	a. Dose profiláctica ou dose intermédia ou vigilância clínica b. HBPM 4000 - 6000U x 1 / dia durante o 2º e/ou 3º ou toda a gravidez* c. Dose profiláctica ou dose intermédia ou vigilância clínica	a. Dose profiláctica b. HBPM 6 semanas c. Dose intermédia
≥ 2 EPISÓDIOS ANTERIORES DE TROMBOSE VENOSA		
	a. Dose profiláctica ou dose intermédia ou dose terapêutica	a. Dose profiláctica

[FVL: mutação factor V Leiden; FII 20210A: mutação G20210A do gene da protrombina] [Dose profiláctica: 1) HBPM (daltéparina 5000U ou enoxaparina 40mg ou tinzaparina 4500U x 1 / dia), 2) HNF 5000U x 2 / dia; Dose intermédia: 1) HBPM (daltéparina 5000U ou enoxaparina 40mg x 2 / dia), 2) HNF dose ajustada pela actividade anti-Xa: 0,1 – 0,3 U/ml; Dose terapêutica: 1) HBPM dose ajustada ao peso (daltéparina 200U / kg x 1 / dia ou 100U / Kg x 2 / dia, enoxaparina 1mg / kg x 2 / dia, tinzaparina 175U / Kg x 1 / dia), 2) HNF dose ajustada ao APTT ratio 1,5 – 2,0;

*A profilaxia com HBPM pode ser iniciada mais precocemente em caso de coexistência de factores de risco: idade > 35 anos, obesidade (IMC > 39), imobilização, gravidez gemelar, viagem aérea > 4 horas, antecedentes de trombose venosa em gravidez anterior ou no contexto de contracepção estroprogestativa, ou sequelas importante de trombose; ** A contenção elástica dos membros inferiores é recomendada pré e pós parto]

matório.³⁴

Diversos estudos retrospectivos e prospectivos avaliaram a associação entre trombofilias hereditárias e complicações obstétricas, sugerindo associação variável com risco absoluto modesto (Tabela 1). O fator V Leiden, a mutação G20210A do gene da protrombina e a mutação C677T do gene da MTHFR foram as principais trombofilias analisadas.

a) Perda fetal recorrente (PF) e morte fetal *in útero* (MFIU)

Globalmente, os estudos realizados sugerem uma associação de risco entre trombofilia hereditária e perda fetal recorrente ou perda fetal tardia (morte fetal *in útero*), apesar da variabilidade na definição de perda fetal e heterogeneidade metodológica. As revisões sistemáticas dos estudos, essencialmente retrospectivos, sobre perda fetal não recorrente e recorrente em mulheres com trombofilia demonstraram: a) aumento significativo do risco de perda fetal recorrente no primeiro trimestre em mulheres portadoras do factor V de Leiden (OR 2,0, 95% IC 1,13 – 3,58 e OR 1,91, 95% IC 1,01-3,61) e da mutação G20210A do gene da protrombina (OR 2,32, 95% IC 1,12 – 4,79 e OR 2,70, 95% IC 1,37 – 5,34); b) associação entre perda fetal tardia ao factor V de Leiden (OR 3,26, 95% IC 1,82 – 5,83 e OR 2,06, 95% IC 1,13 -3,86), à mutação G20210A do gene da protrombina (OR 2,30, 95% IC 1,09 – 4,87 e OR 2,66, 95% IC 1,28 – 5,53) e à deficiência em proteína S (OR 7,39, 95% IC 1,28 – 42,83 e OR 20, 95% IC 3,70 – 109,15); c) risco não aumentado em mulheres com a mutação C677T da MTHFR em homozigotia.² Mais recentemente, numa meta-análise de 10 estudos prospectivos, o risco de perda fetal associado ao factor V Leiden foi baixo (OR 1,52, 95% IC 1,06 – 2,19).³⁵

Numa coorte de 64 mulheres com história de morte fetal *in utero*, 58% tinham pelo menos uma trombofilia e 33% eram portadoras do factor V de Leiden.³⁶ Em comparação com controlos, o OR de trombofilia foi 3,25 (95% IC 1,94 – 5,44), o OR de factor V de Leiden foi 8,01 (95% IC 4,00 – 16,04) e o da mutação G20210A do gene da protrombina 3,5 (95% IC 1,57 – 7,81). A frequência da mutação C677T da MTHFR (homozigotia) não estava aumentada.

b) Pré-eclâmpsia (PE)

Kupferminc, et al., num estudo de caso-controlo, detectaram uma prevalência elevada de trombofilia hereditária (factor V Leiden, mutação G20210A do gene da protrombina, a mutação C677T da MTHFR em homozigotia) em 110 mulheres com complicações obstétricas graves (52%), nomeadamente pré-eclâmpsia grave, hematoma retro-placentário, RCIU e morte fetal *in útero*.³⁷ O OR de trombofilia foi 5,2 (95% IC 2,8 – 9,6).

Os estudos caso-controlo têm variavelmente demonstrado ou refutado a associação entre complicações obstétricas por patologia vascular placentária e trombofilias hereditárias. Uma meta-análise de 79 desses estudos confirmou uma associação positiva baixa condicionando um baixo ris-

co absoluto.³ Nas meta-análises de estudos retrospectivos realizados para analisar a associação entre pré-eclâmpsia e trombofilia salienta-se: a) aumento estatisticamente significativo risco de pré-eclâmpsia em mulheres com factor V de Leiden (OR 2,3; 95% IC 1,5 – 3,4 e OR 2,19; 95% IC 1,46 – 3,27); b) aumento estatisticamente significativo risco de pré-eclâmpsia em mulheres com a mutação G20210A do gene da protrombina (OR 2,54; 95% IC 1,52 – 4,23); c) baixo risco de pré-eclâmpsia em mulheres com a mutação C677T MTHFR (homozigotia) (OR 1,3; 95% IC 1,0 – 1,4 e OR 1,37; 95% IC 1,07 – 1,76).^{3,38-40} Numa meta-análise recente de 10 estudos prospectivos, metodologicamente consistentes, não foi demonstrada associação entre pré-eclâmpsia e factor V de Leiden ou mutação G20210A do gene da protrombina, em heterozigotia ou homozigotia.³⁵

No entanto, a gravidade da pré-eclâmpsia poderá quicá determinar a força da associação da trombofilia. Num estudo caso-controlo, foi identificada pelo menos uma trombofilia (hereditária ou adquirida) em 50% das 406 mulheres com pré-eclâmpsia grave (OR 4,9; 95% IC 3,5 – 6,9) e 15% das 402 mulheres com pré-eclâmpsia moderada (OR 1,1; 95% IC 0,8 – 1,7).⁴¹

c) Restrição de crescimento fetal (RCF)

Os poucos estudos que especificamente analisaram a associação entre RCF e trombofilia hereditária têm resultados contraditórios.^{3,42} Recentemente, uma meta-análise de estudos prospectivos demonstrou que o factor V de Leiden e a mutação G20210A do gene da protrombina (heterozigotia ou homozigotia) individualmente não estavam associados ao risco de RCF < P10 ou < P5.³⁵ A associação foi sugerida em caso de RCF grave (< P3) não explicada e mulheres com trombofilias múltiplas combinadas.^{43,44}

d) Hematoma retroplacentário (HRP)

Numa meta-análise de sete estudos, foi demonstrada a associação entre o hematoma retro-placentário e Factor V de Leiden em heterozigotia (OR 4,70, 95% IC 1,13 – 19,59) ou mutação G20210A do gene da protrombina em heterozigotia (OR 7,71, 95% IC 3,01 – 19,76).³ Nas mulheres com heterozigotia para o factor V de Leiden e para a mutação G20210A do gene da protrombina foi identificado risco elevado de hematoma retro-placentário, mas a associação a pré-eclâmpsia e RCF não foi estatisticamente significativa.⁴⁵

Em resumo, as associações significativas encontradas em estudos caso-controlo nem sempre foram confirmadas em meta-análises e estudos prospectivos. A escassez e as limitações metodológicas dos estudos realizados dificultam a comparação e a valorização dos resultados. Os estudos prospectivos, metodologicamente mais consistentes, não foram suficientemente potentes para detectar eventos raros e analisar trombofilias raras, como as deficiências em proteínas inibidoras. Os dados sobre estas trombofilias raras, mas consideradas mais graves, são escassos e inconclusivos.

e) Trombofilias hereditárias e prevenção de complicações obstétricas

Os antitrombóticos (HBPM e/ou aspirina) têm sido progressivamente mais utilizados na prevenção de complicações obstétricas. A eficácia documentada no SAAF, atribuído às propriedades antitrombóticas e anti-inflamatórias da heparina, em muito contribuiu para a difusão da sua utilização.⁴⁶

Poucos estudos analisaram o efeito da HBPM na gravidez em mulheres com trombofilia e antecedentes de complicações obstétricas. As atitudes clínicas são divergentes. Há autores que, baseando-se nos estudos realizados defendem a utilização de HBPM em mulheres com antecedentes pessoais de complicações obstétricas graves.^{47,48} Por outro lado, dada a inexistência de evidência científica consistente, outros autores são contra a sua utilização.^{49,50}

Gris et al mostraram que as mulheres com trombofilia (factor V de Leiden, mutação G20210A de gene da protrombina, deficiência em proteína S) e história de perda fetal > 10 semanas que fizeram enoxaparina 40mg / d desde a oitava semana de gestação tiveram maior taxa de nascimentos vivos (OR 15,5; 95% IC 7 - 34; $p < 0,0001$), tendo os recém-nascidos mais peso, em comparação com as mulheres que fizeram apenas aspirina.⁵¹ No estudo LIVE-ENOX não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso de enoxaparina 40mg / d ou 80mg / dia em mulheres com trombofilia e aborto recorrente, mas a taxa de nascimentos vivos foi superior ao esperado.⁵²

Dois pequenos estudos, um retrospectivo controlado e outro observacional não controlado, sugeriram benefícios na utilização de HBPM (dose profiláctica) com aspirina para evitar complicações obstétricas graves, em mulheres com antecedentes de complicações obstétricas graves (pré-eclâmpsia grave, peso à nascença $\leq P5$, morte fetal *in útero* ou hematoma retroplacentário).^{53,54} Um estudo retrospectivo, com 116 mulheres com trombofilia (factor V de Leiden, mutação G20210A do gene da protrombina, deficiência em proteína C ou proteína S) e antecedentes de complicações obstétricas graves, analisou a utilização de enoxaparina de 1 mg/kg/dia desde as 5-15 semanas de gestação.⁵⁵ As mulheres sob enoxaparina tiveram significativamente menos complicações obstétricas graves (7% contra 55%; OR 0,06, 95% IC 0,02 - 0,18; $p = 0,0001$). A incidência de pré-eclâmpsia grave e RCIU foi significativamente menor. A redução na morte fetal *in útero* e no hematoma retroplacentário não foi estatisticamente significativa.

O entusiasmo pela utilização de heparina estendeu-se às mulheres sem trombofilia com perdas fetais não explicadas, com base em dois estudos que demonstraram que o uso profilático de HBPM melhorava a taxa de nascimentos vivos.^{56,57} Houve não obstante limitações metodológicas importantes. Dois estudos recentes, randomizados e controlados demonstraram que a profilaxia com HBPM combinada com aspirina em mulheres grávidas com pelo menos duas perdas fetais anteriores não melhorava a taxa de nascimentos vivos.^{58,59} A profilaxia com HBPM foi iniciada às 6 - 7 semanas de gestação (nadroparina 2850 UI no estudo

ALIFE e enoxaparina 4000 UI no estudo SPIN, uma vez por dia) e foi associada com aspirina em baixa dose. O estudo HABENOX, um estudo multicêntrico que incluiu 207 mulheres com aborto recorrente randomizadas em três grupos de tratamento (HBPM mais aspirina, aspirina apenas e HBPM apenas) não evidenciou diferenças significativas na taxa de nascimentos vivos.⁶⁰

A eficácia da dalteparina em mulheres sem trombofilia e com risco elevado de complicações obstétricas (pré-eclâmpsia grave, peso à nascença $\leq P5$, morte fetal *in utero* ou hematoma retro-placentário) foi analisado prospectivamente.⁶¹ Neste estudo, com 116 mulheres grávidas (< 16 semanas) com complicações obstétricas na gravidez precedente, observou-se uma redução do risco relativo de 76,7% em mulheres que fizeram o dalteparina (OR 0,15, 95% IC 0,03 - 0,70). Noutro estudo, retrospectivo com grupo de controlo, numa amostra de 72 mulheres sem trombofilia com antecedentes de complicações obstétricas que fizeram enoxaparina 1mg/kg/dia das 5 - 15 às de 38 semanas de gravidez, a incidência de patologia vascular placentária foi 9,4% no grupo de estudo e 60% no grupo controlo (RR 2,26, 95% IC 1,5 - 3,36, $p = 0,0001$).⁶² A incidência de pré-eclâmpsia grave e de hematoma retro-placentário foi significativamente menor no grupo sob enoxaparina (3,13 vs 20%, $p = 0,03$; 0 vs 15%, $p = 0,03$, respectivamente).

Em conclusão, os estudos realizados, essencialmente retrospectivos, sugerem que a profilaxia com HBPM em mulheres com trombofilia hereditária e antecedentes de complicações obstétricas graves, incluindo perdas fetais 2º e 3º trimestres, melhora o prognóstico da gravidez subsequente. Por outro lado, dois estudos prospectivos recentes não sugerem qualquer benefício da HBPM em mulheres com perda fetal sem trombofilia hereditária, embora um estudo retrospectivo, visando mulheres com complicações obstétricas, tenha resultados favoráveis. São necessários estudos metodologicamente adequados para definir claramente o papel da HBPM na prevenção da recorrência de complicações obstétricas. O problema é que, de momento, em mulheres com risco elevado, as opções terapêuticas escasseiam. Se as HBPM não podem ser recomendadas com um nível de evidência clara, por outro lado os seus efeitos adversos não são significativos e alguns estudos sugerem benefício em casos seleccionados. Daí emerge o delinear da abordagem clínica de acordo com a avaliação do risco individual, de modo a identificar quem mais pode beneficiar com a instituição de tromboprofilaxia, e envolvendo a grávida no processo de decisão.

Complicações obstétricas - quando efectuar o rastreio das trombofilias? (Tabela 5)

O primeiro episódio de trombose venosa pode ocorrer durante a gravidez. Em cerca de 20 a 50% das trombozes venosas associadas à gravidez existe uma trombofilia subjacente.¹³ Cerca de 15 - 25% dos episódios tromboembólicos associados à gravidez são recorrentes. Assim, parece lógico propor um rastreio laboratorial sistemático em mulheres que têm uma história pessoal de doença trom-

boembólica. Por outro lado, a história familiar de tromboembolismo venoso, particularmente em idades jovens, sugere trombofilia hereditária, que se pode manifestar, pela primeira vez, durante a gravidez ou após o parto. Nestas mulheres, o rastreio de trombofilia hereditária é pertinente. A identificação de trombofilia pode modificar a abordagem clínica preventiva durante a gravidez. O rastreio de trombofilias em mulheres assintomáticas sem história familiar de trombose venosa não é recomendado.^{63,64}

O rastreio de trombofilia hereditária em mulheres com uma história de complicações obstétricas e sem antecedentes de doença tromboembólica é controverso. Os estudos de associação, pouco consistentes, em geral, sugerem para trombofilias mais frequentes, um risco absoluto modesto. No entanto, as complicações obstétricas são indicação para rastreio de SAAF.^{17,63}

Neste contexto, a detecção de trombofilia nestas mulheres identifica um factor genético para a complicação obstétrica e revela um risco até então desconhecido de trombose venosa. Conhecer a trombofilia subjacente permite adequar das medidas preventivas, podendo nomeadamente incluir trombopprofilaxia farmacológica. Algumas autoridades sugerem o rastreio apenas em caso de complicações obstétricas graves (perda fetal recorrente ou morte fetal *in utero*, pré-eclâmpsia, hematoma retro-placentário ou RCF).⁶³ Na determinação do risco, provavelmente não será apenas importante a ocorrência de uma complicação obstétrica mas também o tipo, a recorrência e a história pessoal e familiar de complicações obstétricas entre outros factores que aumentam o risco. Na ausência de dados conclusivos, a avaliação e estratificação subjetiva de risco individual num contexto multifatorial pode ajudar a definir uma abordagem individualizada (Tabela 5).

Os Antitrombóticos na Gravidez

Os antitrombóticos utilizados durante a gravidez são a heparina não-fracionada (HNF), a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e aspirina em dose baixa.

A HNF e a HBPM não atravessam a barreira placentária, não sendo por isso teratogénicas nem causa de hemorragia fetal. Além disso, não são segregadas no leite

materno. Do ponto de vista da mãe, a HBPM é preferida. É mais fácil de administrar e tem menos efeitos secundários, incluindo o menor risco de trombocitopenia induzida pela heparina, de osteoporose e de hemorragia.¹⁰ A enoxaparina, a dalteparina, a nadroparina e a tinzaparina são as HBPM recomendadas.^{17,20} O controlo laboratorial inclui a monitorização da contagem de plaquetas (risco possível de trombocitopenia induzida por heparina) e, em caso de dose terapêutica, a dosagem de actividade anti-Xa. Em doentes sob anticoagulação de longa duração, a substituição dos antagonistas da vitamina K por HNF ou HBPM é desejável. Os antagonistas da vitamina K atravessam a barreira placentária, havendo risco de embriopatia (das 6 às 12 semanas de gravidez) e de afecção do sistema nervoso central durante toda a gravidez.^{17,20} Durante a amamentação a varfarina pode ser administrada mas não o acenocoumarol nem a fluindiona. O fondaparinux já foi utilizado na grávida. Os novos anticoagulantes orais (ex. dabigatran, rivaroxaban) estão contra-indicados na gravidez.²⁰

As doses baixas de aspirina (50 - 150mg / dia) são seguras para a mãe e para o feto durante a gravidez.⁶⁵ No primeiro trimestre, a sua utilização foi anedoticamente associada a risco aumentado de *gastroschisis*, que foi refutado numa meta-análise posterior que analisou especificamente o risco de anomalias congénitas e a exposição à aspirina no primeiro trimestre.⁶⁶

CONCLUSÕES

- As trombofilias hereditárias estão implicadas na trombose relacionada com a gravidez e possivelmente nas complicações obstétricas por patologia vascular placentária. O risco depende do tipo de trombofilia. A mutação C667T MTHFR em homozigotia não aumenta o risco.

- Risco trombótico: em caso de trombofilia hereditária, a trombopprofilaxia no puerpério é consensual. A trombopprofilaxia deve ser ponderada durante a gravidez (pré-natal) em função da avaliação do risco individual (que inclui o tipo de trombofilia, a existência ou não de antecedentes de trombose, a associação de outros factores de risco).

- Risco de complicações obstétricas: em caso de trombofilia hereditária, o papel da trombopprofilaxia para evitar a

Tabela 5 - Rastreio de trombofilias atendendo ao risco de doença tromboembólica venosa associada à gravidez^{63,64,67}

Quais?	Deficiências em antitrombina, proteína C e proteína S Resistência à proteína C activada ou mutação do factor V Leiden Mutação do gene G20210A da protrombina Anticorpos antifosfolípidos, incluindo anticoagulante lúpico
A quem?	Mulheres com antecedentes de doença tromboembólica em idades < 45 anos Mulheres assintomáticas com antecedentes familiares de doença tromboembólica em idades < 45 anos * Mulheres com antecedentes familiares de trombofilia hereditária** Mulheres com antecedentes pessoais de complicações obstétricas***: a) perda fetal recorrente ou 1 morte fetal <i>in utero</i> não explicada; b) pré-eclâmpsia grave, RCF grave, hematoma retroplacentário.
Quando?	De preferência antes da gravidez ****

*rastrear apenas as trombofilias hereditárias; ** rastrear a trombofilia presente na família e as duas trombofilias mais frequentes (Factor V Leiden e mutação G20210A do gene da protrombina); *** rastrear anticorpos antifosfolípidos sempre, rastrear trombofilias hereditárias variável de acordo com diferentes autores; **** A taxa de proteína S pode estar diminuída durante a gravidez

sua recorrência numa gravidez subsequente é controverso. O seu benefício pode ser ponderado, em casos selecionados, em função de uma avaliação do risco individual. Por outro lado, na ausência de trombofilia, os antecedentes de complicações obstétricas não implicam trombopprofilaxia numa gravidez subsequente.

REFERÊNCIAS

- Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res* 2003;109:73-81
- Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901-8.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Brit J Haematol* 2006;132(2):171-196.
- Benedetto C, Marozio L, Tavella AM, Salton L, Grivon S, Di Giampaolo F. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Ann NY Acad Sc* 2010;1205(1):106-117.
- Seligsohn U, Lubetsky A. Medical progress: Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344(16):1222-31.
- Bauer KA. The thrombophilias: Well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Internal Med*. 2001;135(5):367-373.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *An Int Med*. 2005;143(10):697-706.
- Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632-7.
- James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2009;277-285.
- Jacobsen AF, Skjeldstad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;198(2):233.e1-7.
- Zotz RB, Sucker C, Gerhardt A. Thrombophilia in pregnancy Venous thromboembolism, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction. *Hamostaseol* 2008;28(5):455-464.
- James AH, Jamison MG, Branciazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):1311-5.
- Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002;100(3):1060-2.
- McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78(4):1183-8.
- Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342(6):374-380.
- Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J, American College of Chest P. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Ed). *Chest* 2008;133(6 Suppl):844S-86S.
- Lockwood C, Wendel G, Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):730-740
- RCOG. Reducing the risk of Thrombosis and Embolism During Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No 37a. London: RCOG Press; 2009; Available from: www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG37aReducingRiskThrombosis.pdf.
- Conard J, Horellou MH, Samama MM, American College of Chest P. Pregnancy and venous thromboembolism. North-American and European guidelines. American College of Chest Physicians. *J Maladies Vasculaires* 2009;34(5):300-313.
- Conard J, Plu-Bureau G, Horellou MH, Samama MM, Gompel A. Thrombosis and assisted reproductive techniques (ART). *J Maladies Vasculaires* 2011;36(3):145-154.
- Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, Arnuti B, Miranda P, Negrier C, et al. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *Brit J Haematol* 2009;145(6):825-835.
- Chauleur C, Quenet S, Varlet M-N, Seffert P, Laporte S, Decousus H, et al. Feasibility of an easy-to-use risk score in the prevention of venous thromboembolism and placental vascular complications in pregnant women: a prospective cohort of 2736 women. *Thromb Res* 2008;122(4):478-484.
- Chauleur C, Gris JC, Laporte S, Rancon F, Varlet M-N, Decousus H, et al. Use of the Delphi method to facilitate antithrombotics prescription during pregnancy. *Thromb Res* 2010;126(2):88-92.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.
- Schulman S, Ogren M. New concepts in optimal management of anti-coagulant therapy for extended treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006;96(3):258-266.
- Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Int Med* 2006;166(7):729-736.
- Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJGM, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation* 2010;121(15):1706-12.
- Bauer KA. Duration of anticoagulation: applying the guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:210-5.
- Vossen CY, Walker ID, Svensson P, Souto JC, Scharrer I, Preston FE, et al. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscl Thromb Vascular Biol* 2005;25(9):1992-7.
- Ducloy-Bouthors AS. Hémostase et prééclampsie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2010;29(5):e121-e34.
- Kwak-Kim J, Yang KM, Gilman-Sachs A. Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(4):609-22.
- Hossain N, Schatz F, Paidas MJ. Heparin and maternal fetal interface: Why should it work to prevent pregnancy complications? *Thromb Res* 2009;124(6):653-5.
- Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Obstet Gynecol* 2009;2(2):76-83.
- Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010;7(6):e1000292.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

36. Simchen MJ, Ofir K, Moran O, Kedem A, Sivan E, Schiff E. Thrombophilic risk factors for placental stillbirth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;153(2):160-4.
37. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340(1):9-13.
38. Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JP. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J Hypertension* 2003;21(7):1221-8.
39. Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JPA. Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J Hypertension* 2004;22(9):1655-62.
40. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, Haites NE, Wilson BJ, Watson MS, et al. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002;87(5):779-785.
41. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojaco A, Frusca T, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension*. 2005;46(6):1270-4.
42. Alfrevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101(1):6-14.
43. Howley HEA, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intra-uterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(3):694-708.
44. von Kries R, Junker R, Oberle D, Kosch A, Nowak-Gottl U. Foetal growth restriction in children with prothrombotic risk factors. *Thromb Haemost* 2001;86(4):1012-6.
45. Larciprete G, Rossi F, Deaibess T, Brienza L, Barbati G, Romanini E, et al. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? *J Obstet Gynaecology Res* 2010;36:996-1002.
46. Hoppe B, Burmester G-R, Dörner T. Heparin or aspirin or both in the treatment of recurrent abortions in women with antiphospholipid antibody (syndrome). *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(3):299-304.
47. Brenner B. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications. *Thromb Haemost* 2003;1:2070-2.
48. Gris J-CR. LMWH have no place in recurrent pregnancy loss: Debate - against the motion. *Thromb Res* 2011;127(Suppl 3):S110-S2.
49. Middeldorp S. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications. *Thromb Haemost* 2003;1:2073-4.
50. Greer IA. Low molecular weight heparin for pregnancy complications? *Thromb Res* 2009;123(Suppl 3):S22-S5.
51. Gris J-C, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffer M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695-9.
52. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J, Investigators L-E. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *Thromb Haemost* 2005;3:227-9.
53. Riyazi N, Leeda M, de Vries JI, Huijgens PC, van Geijn HP, Dekker GA. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 ;80(1):49-54.
54. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Lessing JB, Yair D, Bar-Am A, et al. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):35-44.
55. Kupfermanc MJ, Rimón E, Many A, Sharon M, Lessing JB, Gamzu R. Low molecular weight heparin treatment during subsequent pregnancies of women with inherited thrombophilia and previous severe pregnancy complications. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011 Aug;24(8):1042-5.
56. Badawy AM, Khiary M, Sherif LS, Hassan M, Ragab A, Abdelal I. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynecol* 2008;28(3):280-4.
57. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatony M, Warda O, El-Refaiey A-AA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278(1):33-8.
58. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JAM, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus Heparin or Aspirin Alone in Women with Recurrent Miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362(17):1586-96.
59. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115:4162-7.
60. Visser J, Ulander V-M, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KWM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb haemost* 2010;105(2):295-301.
61. Rey E, Gameau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *Thromb haemost* 2008;7(1):58-64.
62. Kupfermanc M, Rimón E, Many A, Maslovitz S, Lessing JB, Gamzu R. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagulation Fibrinolysis*. 2011;22(2):123-6.
63. Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A, De Stefano V, et al. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thrombosis Research* 2009;124:e19-e25.
64. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Maladies Vasculaires* 2009;34:156-203.
65. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstetrics Gynecol* 2003;101:1319-32.
66. Kozar E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstetrics gynecol* 2002;187(6):1623-30.
67. Conard J. Thrombophilia and pregnancy: who should be tested? Which tests should be performed? The biologist point of view. *Ann Med Int* 2003;154:340-4.